

## BAB II

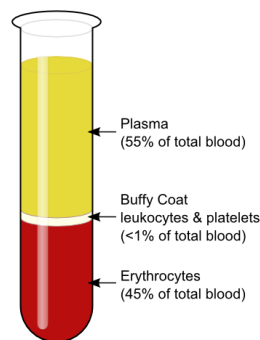
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tinjauan Pustaka

##### 2.1.1. Definisi Darah

Darah adalah jaringan tubuh yang berbeda dengan jaringan tubuh lain, berada dalam konsistensi cair, beredar dalam suatu sistem tertutup yang dinamakan sebagai pembuluh darah dan menjalankan fungsi transport serta fungsi hemostasis (Sadikin M, 2014). Darah adalah medium transport di dalam tubuh (handayani & Wibowo, 2008), setiap manusia rata-rata mempunyai kurang lebih 70 ml darah per kilogram berat badan, atau kurang lebih 3,5 L untuk orang yang memiliki berat badan 50 kg (Kiswari R, 2014). Darah memiliki viskositas 3-5 kali lebih besar dibanding kekentalan air, pH darah 7,35-7,45 dapat berwarna cerah (darah arteri) atau gelap (darah vena) sesuai dengan saturasi oksigen dan kadar hemoglobin (kowalak, 2011), Sel darah memiliki rentang waktu yang terbatas, sehingga secara terus menerus akan dilakukan proses pembentukan sel darah yang disebut proses hemopoisis (Eroschenko PV, 2012).

##### 2.1.2. Komponen Darah



Gambar 1. Komponen-komponen darah. (Dikutip: Kiswari R, 2014)

Darah terdiri atas dua komponen, yaitu komponen seluler atau cairan dan komponen sel-sel darah (Kiswari R, 2014).

a. Komponen Seluler

Komponen seluler disebut plasma/serum. Plasma mengandung 90% air, dan 10% sisanya adalah bahan-bahan terlarut, misalnya ion-ion, glukosa, asam amino, hormon, dan berbagai macam protein. Serum pada dasarnya sama dengan plasma, tetapi tidak mengandung fibrinogen (yang merupakan faktor koagulasi/pembekuan darah).

b. Komponen Sel Darah

Komponen sel darah, terdiri atas: Eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (keping darah)

### 2.1.3. Plasma Darah

Plasma merupakan komponen cairan dalam darah yang volumenya kurang lebih 5% dari berat badan (Ganong, 2008), apabila sejumlah volume ditambah dengan antikoagulan kemudian *disentrifuge* selama 20 menit dengan kecepatan 2500 rpm, maka cairan yang berada pada bagian atas disebut plasma (Depkes RI, 2004).

Plasma darah berfungsi men-support protein yang diperlukan untuk pembentukan jaringan, mendistribusikan cairan nutrisi sehingga semua sel tubuh menerima kebutuhan esensial, dan merupakan transportasi bahan buangan (sisa metabolisme) ke berbagai organ ekskresi untuk dibuang. Cairan darah juga berfungsi mengatur keseimbangan asam-basa darah untuk menghindari kerusakan jaringan. Hal ini dikarenakan adanya senyawa penyangga (*buffer*) berupa

hemoglobin, oksihemoglobin, bikarbonat, fosfat, dan protein plasma. Protein dalam plasma darah terdiri atas (D'Hiru, 2013):

- a. *Antihemofilik*, berguna mencegah anemia
- b. *Tromboplatin*, *protrombin*, dan *fibrinogen* yang berguna dalam proses pembekuan darah (faktor pembekuan darah)
- c. *Albumin*, berguna dalam pemeliharaan tekanan osmosis darah
- d. *Gammaglobulin*, berguna dalam senyawa antibodi

Antikoagulan yang digunakan untuk membuat plasma berbeda-beda, sesuai dengan kebutuhan pemeriksaan. Pada pemeriksaan koagulasi, antikoagulan yang digunakan adalah Natrium sitrat 3,8%.

Natrium sitrat merupakan larutan yang isotonik dengan darah, sering digunakan pada pemeriksaan kelaianan pembekuan darah dan pemeriksaan laju endap darah. Plasma sitrat tidak mengandung ion  $\text{Ca}^{2+}$  karena telah diikat oleh sitrat pada saat proses *sentrifuge*, jangka waktu penyimpanan sampel berupa plasma sitrat pada suhu kamar, pemeriksaan maksimal harus dilakukan 2 jam (Santosa B, 2008).

#### **2.1.4. Hemostasis**

Hemostasis adalah proses tubuh yang secara simultan menghentikan perdarahan dari tempat yang cedera, sekaligus mempertahankan darah dalam keadaan cair didalam kompartemen vaskuler. Kegagalan hemostasis menimbulkan perdarahan, kegagalan mempertahankan darah dalam keadaan cair menyebabkan trombosis. Baik perdarahan maupun trombosis sangat sering terjadi dan merupakan masalah klinis yang berbahaya. Hemostasis melibatkan kerja sama

antara beberapa sistem fisiologik yang berkaitan (McPherson AR & Sacher AR, 2004).

Konsep dasar pembekuan darah adalah suatu proses reaksi kimia yang melibatkan protein plasma, fosfolipid dan ion kalsium. Sebagian besar faktor beredar dalam sirkulasi darah berperan serta dalam proses koagulasi yang diberi tanda dengan angka romawi. Secara fungsional, beberapa proses yang terlibat dalam hemostasis akibat cedera pada pembuluh darah kecil, yaitu (Kiswari R, 2014) :

- a. Konstriksi pembuluh darah (Vasokonstriksi).
- b. Pembentukan plug (Sumbat) trombosit.
- c. Kontak antara pembuluh darah yang rusak, platelet darah, dan faktor koagulasi.
- d. Perkembangan bekuan darah disekitar cedera.
- e. Fibrinolitik, menghilangkan kelebihan bahan hemostatik selama membangun kembali keutuhan pembuluh darah.

Hemostasis dan pembekuan adalah serangkaian kompleks reaksi yang mengakibatkan pengendalian perdarahan melalui pembekuan trombosit dan fibrin pada lokasi terjadinya cedera.

Rangkaian proses yang diaktivasi oleh faktor-faktor pembekuan dalam hemostasis dan pembekuan darah adalah: Vasokonstriksi sementara dan reaksi trombosit yang terdiri dari adhesi, reaksi pelepasan, dan agregasi trombosit. Proses awal berlangsung pada permukaan jaringan yang cedera, selanjutnya reaksi-reaksi

akan terjadi pada permukaan fosfolipid trombosit yang mengalami agregasi (D'Hiru, 2013).

#### **2.1.5. Trombosit**

Trombosit merupakan komponen yang sangat penting peranannya dalam hemostasis dan pembekuan darah, trombosit berasal dari sel induk luripotensial yang membentuk megakariosit. Megakariosit ini kemudian mengalami endomitosis (pembelahan inti dalam sel), sehingga sitoplasma sel akhirnya memisahkan diri menjadi trombosit-trombosit (D'Hiru, 2013).

Trombosit berjumlah kurang lebih  $10^5$  sampai  $5 \cdot 10^6$  / mL darah, umur trombosit setelah pecah dari sel asalnya dan masuk kedalam peredaran darah adalah 8-14 hari. Trombosit mempunyai bentuk bulat cakram dengan garis tengah 0,75-2,25  $\mu$ m, trombosit tidak memiliki inti, namun dapat melakukan sintesis protein, meskipun sangat terbatas, karena didalam sitoplasma masih memiliki RNA dan juga mitokondria (Sadikin M, 2014).

Ketika terjadi cedera maka akan terjadi respons aktivasi faktor-faktor pembekuan yang dilepaskan: berbagai enzim, protein kontraktilektomiosin atau *trombostenis*, faktor V, VII, dan faktor IX yang diabsorpsi oleh membran trombosit (D'Hiru, 2013).

#### **2.1.6. Faktor-Faktor Pembekuan Darah**

Nomenklatur faktor pembekuan darah (Kiswari R, 2014):

**Faktor I (Fibrinogen):** prekursor fibrin (protein polimer)

Fibrinogen adalah protein globulin berukuran besar yang stabil (berat molekul 341.000). fibrinogen adalah prekursor fibrin yang menghasilkan bekuan. Ketika

fibrinogen bereaksi dengan trombin, dua peptida memisahkan diri dari molekul fibrinogen, menghasilkan fibrin monomer.

**Fibrinogen trombin – fibrin monomer – bekuan fibrin**

**Faktor II (Protrombin) :** protrombin adalah protein yang stabil (berat molekul 63.000). dengan dipengaruhi oleh kalsium terionisasi, protrombin diubah menjadi trombin oleh aksi enzimatis tromboplastin dan kedua jalur ekstrinsik dan intrinsik protrombin memiliki waktu paruh hampir 3 hari dan digunakan selama pembekuan.

**Faktor III (Tromboplastin jaringan):** tromboplastin jaringan adalah istilah yang diberikan untuk setiap substansi nonplasma yang mengandung kompleks lipoprotein jaringan. Jaringan ini dapat berasal dari otak, paru-paru, endotel pembuluh darah, hati, plasma, atau ginjal, yang merupakan jenis jaringan yang mampu mengonversi protrombin menjadi trombin.

**Faktor IV (Kalsium) :** Diperlukan untuk pengaktifan protrombin dan pembentukan fibrin

**Faktor V (Proaccelerin/Plasma akselator globulin):** suatu faktor plasma yang mempercepat perubahan protrombin menjadi trombin, memiliki waktu paruh 16 jam. Faktor V digunakan dalam proses pembekuan dan sangat penting untuk tahap selanjutnya, yaitu pembentukan tromboplastin.

**Faktor VI :** Istilah ini tidak digunakan

**Faktor VII (Proconvertin/Akselator konversi protrombin serum):** faktor VII beta globulin. Bukan merupakan komponen penting dari mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dalam jalur intrinsik. Faktor VII berfungsi aktivasi

tromboplastin jaringan dan percepatan pembentukan trombin dan protrombin. Faktor ini dihambat oleh antagonis vitamin K.

**Faktor VIII (Faktor Antihemolitik):** faktor ini adalah reaksi pada fase akut digunakan selama proses pembekuan dan tidak ditemukan dalam serum. Faktor VIII sangat labil, dan berkurang sebanyak 50% dalam waktu 12 jam pada suhu 4°C *in vitro*. Faktor VIII dapat dibagi kedalam berbagai komponen fungsional.

**Faktor IX (Plasma Thromboplastin Component ) :** faktor protein yang stabil, yang digunakan selama pembekuan, merupakan komponen penting dari sistem pembangkit tromboplastin jalur instrinsik yang dapat mempengaruhi laju pembentukan tromboplastin.

**Faktor X (Faktor Stuart) :** merupakan alfa-globulin, faktor yang relatif stabil. Bersama dengan faktor V, faktor X bereaksi dengan ion kalsium membentuk jalur akhir yang umum dimana produk-produk dari kedua jalur ekstrinsik dan instrinsik yang menghasilkan tromboplastin bergabung untuk membentuk tromboplastin akhir yang mengubah protrombin menjadi trombin. Aktivitas faktor X tampaknya berkaitan dengan faktor VII.

**Faktor XI (Tromboplastin Plasma) :** beta-globulin. Dapat ditemukan dalam serum karena hanya sebagian yang digunakan selama proses pembekuan. Faktor ini sangat penting untuk mekanisme yang menghasilkan tromboplastin dalam jalur instrinsik.

**Faktor XII (Faktor Hageman):** faktor yang stabil. Adsorpsi faktor XII dan kininogen (dengan prekallikrein terikat dan faktor XI). Pada permukaan pembuluh darah yang cedera akan memulai koagulasi dalam jalur instrinsik. Karena

mekanisme umpan balik, kallikrein (diaktifkan faktor Fletcher) memotong sebagian aktivitas XIIa untuk menghasilkan bentuk yang lebih kinetik efektif XIIa.

**Faktor XIII (Fibrin-Stabilizing faktor/ Faktor yang menstabilkan fibrin) :**

Faktor plasma; menimbulkan bekuan fibrin yang lebih kuat dan tidak larut dalam urea.

**Faktor Fletcher (prekallikrein):** Faktor pengaktifasi kontak.

**Faktor Fitzgerald (Kininogen berat molekul tinggi):** Faktor pengaktifasi kontak.

Faktor pembekuan semuanya diproduksi di hati, kecuali faktor VII, faktor XI dan XIII. Vitamin K (disintesis di usus besar) diperlukan untuk mempertahankan kadar normal dari faktor-faktor protrombin darah atau sintesis faktor-faktor protrombin (II, VII, IX dan X).

Saat cedera, faktor-faktor kontak (prekallikrein dan kininogen berat molekul tinggi/HMKW (*height molecular weight of kininogen*) bersama-sama dengan faktor XI dan XII) akan diaktifkan karena terjadi kontak dengan permukaan jaringan. Setelah terbentuk, faktor-faktor tersebut juga berperan dalam melarutkan bekuan.

Aktifasi faktor-faktor pembekuan juga dikarenakan enzim memecahkan fragmen bentuk prekursor yang tidak aktif. Oleh karena itu dinamakan prokoagulan. Tiap faktor yang sudah diaktifkan, kecuali V, VII, dan XIII serta I (fibrinogen), adalah enzim pemecah protein (*protease serin*) sehingga mengaktifkan prokoagulan berikutnya (D'Hiru, 2013).



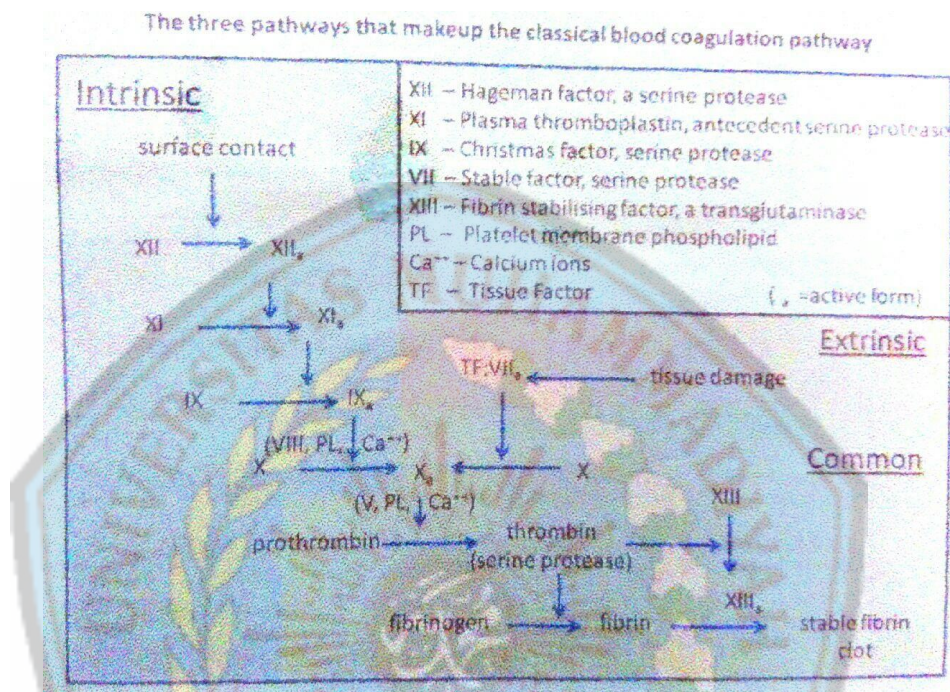
### 2.1.7. Mekanisme Koagulasi

Pembekuan darah memiliki reaksi mendasar yaitu perubahan protein plasma yang larut, dimana terjadi pembentukan fibrin yang tidak larut dari fibrinogen (Ganong, 2008). Inisiasi proses koagulasi dapat terjadi melalui salah satu dari dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Terlepas dari jalur mana yang merupakan proses awal, dua jalur tersebut akan menyatu menjadi jalur bersama yang merupakan jalur akhir. Hasil dari proses ini adalah perubahan faktor koagulasi terlarut yang beredar membentuk bekuan fibrin menyerupai agar-agar dengan sel darah yang terperangkap, sehingga terbentuk bekuan darah setelah perbaikan jaringan yang rusak, maka sebagian gumpalan itu akan dimusnahkan oleh sistem fagositik mononuklear (Kiswari R, 2014).

### 2.1.8. Fase-Fase Pembekuan

Pembekuan akan terjadi karena adanya cedera vaskuler dalam keadaan hemostasis. Diawali dengan *vasokonstriksi* (penyempitan pembuluh vaskuler) yang merupakan respon langsung terhadap cedera kemudian diikuti oleh adhesi trombosit pada kolagen dinding pembuluh yang terkena cedera. ADP (adenin difosfat) dilepaskan oleh trombosit yang menyebabkan mereka mengalami agregasi. Sejumlah kecil trombin juga merangsang agregasi trombosit yang berguna untuk mempercepat reaksi. Faktor III dari membran trombosit juga mempercepat pembekuan plasma. Dengan cara ini, terbentuk sumbat trombosit yang kemudian segera diperkuat oleh protein filamentosa yang dikenal sebagai fibrin.

Produksi fibrin dimulai dengan perubahan faktor X menjadi  $X_A$ , sebagai bentuk aktif faktor X. Faktor X dapat diaktifkan melalui dua jalur reaksi (D'Hiru, 2013).



Gambar 2. Mekanisme pembekuan darah (Dikutip: Saap E, 2014)

#### a. Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik dipicu oleh tromboplastin dan melibatkan faktor VII dan ion kalsium. Kedua jalur akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan faktor X, V, platelet, faktor III, protrombin, dan fibrinogen (D'Hiru, 2014). Jalur ekstrinsik merupakan jalur yang diprakarsal oleh masuknya tromboplastin jaringan kedalam sirkulasi darah. Tromboplastin jaringan berasal dari fosfolipoprotein dan membran organel dari sel-sel jaringan yang terganggu, fosfolipid trombosit tidak diperlukan untuk aktivasi pada jalur ekstrinsik karena faktor jaringan mempunyai pasokan fosfolipid sendiri (Kiswari R, 2014).

Mekanisme pembekuan pada jalur ekstrinsik dipicu oleh pelepasan faktor jaringan atau tromboplastin jaringan yaitu suatu campuran protein fosfolipid yang mengaktifkan faktor VII. Tromboplastin jaringan dan faktor VII mengaktifkan faktor IX dan X. Faktor X yang telah diaktifkan oleh Trombosit,  $Ca^{2+}$ , dan faktor V akan mengkatalisis perubahan protrombin menjadi trombin. Jalur ekstrinsik dihambat oleh inhibitor jalur faktor jaringan (*tissue factor pathway inhibitor*) yang membentuk suatu karakter TPL, faktor VIIa, dan faktor IXa (Pratiwi D T, 2016).

b. Jalur Intrinsik

Rangkaian lainnya yang mengaktifkan faktor X adalah jalur intrinsik, nama itu diberikan karena ia menggunakan faktor-faktor yang terdapat dalam sistem vaskuler atau plasma. Dalam rangkaian ini terdapat reaksi *cascade*, pengaktifan salah satu prokoagulan akan mengakibatkan pengaktifan bentuk penerus berikutnya. Jalur intrinsik diawali dengan keluarnya plasma atau kolagen melalui pembuluh yang rusak dan mengenai kulit (D'Hiru, 2014).

Jalur intrinsik melibatkan aktivasi faktor kontak prekallikrein, HMKW, faktor XII, dan faktor XI. Faktor-faktor ini berinteraksi pada permukaan untuk mengaktifkan faktor IX menjadi faktor IXa. Faktor IXa bereaksi dengan faktor VIII, PF3, kalsium untuk menghasilkan faktor X menjadi Xa. Bersama faktor V, faktor Xa mengaktifkan protrombin (Faktor II) menjadi trombin. Yang selanjutnya mengubah fibrinogen menjadi fibrin (Kiswari R, 2014).

### c. Jalur Bersama

Mekanisme pembekuan darah pada jalur bersama berawal dari pengaktifan faktor X menjadi faktor Xa akibat dari reaksi pada jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik (Pratiwi D T, 2016). Baik jalur intrinsik maupun ekstrinsik akan bertemu pada untuk membentuk jalur bersama, yang akhirnya membentuk protein plasma protrombin (II) menjadi bentuk aktifnya, trombin (IIa) (Sacher A R & McPherson A R, 2004). Faktor XIIa menyebabkan ikatan peptida dalam jaringan fibrin terpolimerisasi. Reaksi silang ini menyebabkan fibrin semakin elastis dan kurang rentang terhadap lisis oleh agen fibrinolitik. Fibrin membentuk penutup yang longgar didaerah luka, yang akan memperkuat sumbat trombosit dan menutup luka. Setelah dalam waktu yang singkat, gumpalan menjadi lebih kecil dan lebih padat. Fiamen fibrin berkumpul disekitar agregat trombosit. Trombosit yang menepel pada fibrin akan menarik serat lebih dekat. Ketika terjadi bekuan dalam tabung reaksi, terjadinya retraksi bekuan yang dapat diamati, cairan diperas dari bekuan dan menghasilkan serum (Kiswari R, 2014).

#### **2.1.9. Tes Koagulasi**

Saat ini jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik diduga berfungsi saling terkait secara *in vivo*, dan sebelumnya ditetapkan dalam metode *in vitro*. Tes skrinning praoperasi biasanya mencakup waktu perdarahan, jumlah trombosit, masa trompoplastin parsial teraktivasi (aPTT) dan masa protrombin (PT). Berbagai prosedur laboratorium berarti dalam menilai faktor koagulasi. Prosedur yang lebih khusus termasuk uji produk degradasi fibrin, studi pencampuran, tes faktor-faktor tertentu dan berbagai tes untuk inhibitor dan antikoagulan yang beredar. Banyak

tes yang telah dikembangkan untuk menentukan diagnosis kelainan pembekuan, baik kelainan kongenital maupun yang didapat. Beberapa diantara tes tersebut memerlukan tehnik-tehnik khusus atau reagent-reagent yang hanya terdapat di laboratorium-laboratorium lengkap. Tes-tes lainnya lebih mudah dilakukan dan diterapkan untuk kasus-kasus akut, tetapi kurang spesifik. Beberapa tes yang layak digunakan antara lain: Masa pembekuan menurut Lee-White, masa protrombin, aPTT, masa pembekuan trombin, titer fibrinogen, produk degradasi fibrinogen (FDP) (Kiswari R, 2014).

#### **2.1.10. aPTT**

aPTT adalah uji yang dilakukan pada spesimen darah yang telah diberi sitrat. Plasma dikeluarkan dan dimasukkan kedalam tabung sampel, tempat zat ini direkalsifikasi, ditambahkan suatu reagent yang mengandung faktor aktif permukaan seperti koalin dan fosfolipid. Uji ini dapat dilakukan secara manual, namun lebih sering dievaluasi dengan menggunakan instrument otomatis yang menggunakan reagent yang bersangkutan. aPTT menilai jalur koagulasi intrinsik dan jalur bersama (Sacher A R & McPherson A R, 2004).

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang sensitif terhadap kelainan dalam jalur intrinsik (XII, XI, IX, dan VIII) dan kurang sensitif terhadap pemeriksaan defisiensi protrombin dan fibrinogen. Pemeriksaan aPTT ini ditunjukkan untuk mengetahui adanya defisiensi faktor pembekuan atau adanya inhibitor dalam jalur intrinsik. Bilamana aPTT memanjang menunjukkan adanya dari satu atau beberapa faktor pembekuan (prekalikrein, HMWK, faktor XII, XI, IX, VIII, X, V, II atau fibrinogen) atau adanya inhibisi pada proses koagulasi

(heparin, lupus anti koagulan, fibrin-kfibrinogen degradation product) atau karena adanya faktor inhibitor spesifik (Pediatri S, 2004).

Prinsip dari pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya bekuan yang terbentuk bila ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium kedalam plasma pada suhu 37°C. Reagent tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti *platelet factor 3* (Suryaningrum WA, 2013).

Dalam jurnal Santosa B (2008), disebutkan bahwa normal aPTT adalah 35-45 detik, juga dalam penelitian Suryaningrum WA(2013) disebutkan nilai normal aPTT berkisar 23,7-32,5 detik. Namun nilai normal ini ditentukan dari reagensia, cara pemeriksaan dan alat yang digunakan.

#### **2.1.11. Faktor-faktor Pra-Analitik Yang Mempengaruhi Nilai aPTT**

Beberapa faktor-faktor pra-analitik yang seringkali mempengaruhi nilai aPTT: Pengambilan sampel, antikoagulan yang tidak sesuai, kontaminasi koalin dengan sisa thromboplastin, penundaan analisis sampel, cara pipet yang tidak akurat, malfungsi alat, suhu *waterbath* tidak tepat, kalsium klorida tidak tepat konsentrasinya atau tidak segar, waktu dan kecepatan sentrifugasi yang tidak tepat (Adiyanti SS, 2014).

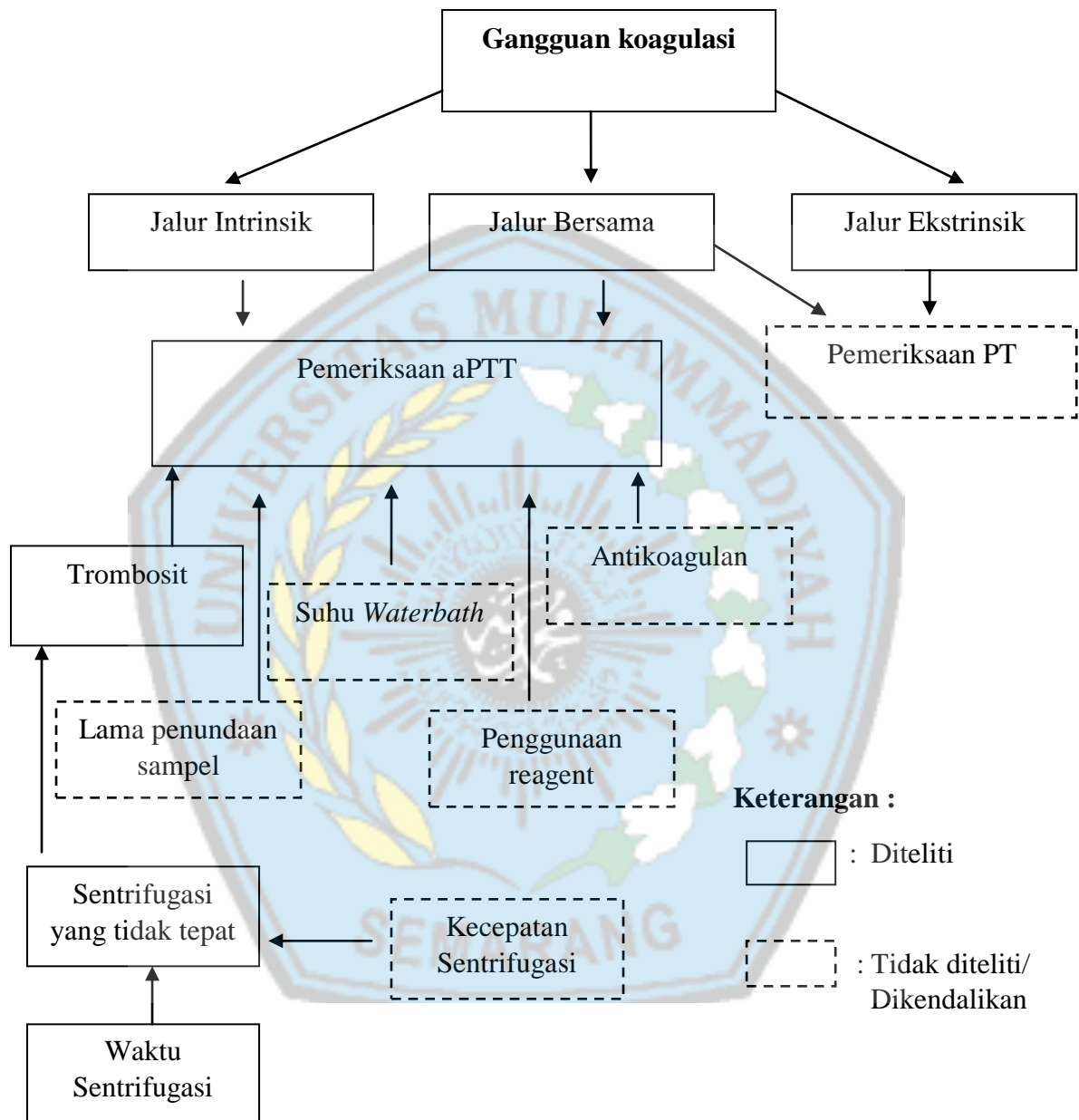
#### **2.1.12. Pengaruh Lama Sentrifugasi Terhadap Nilai aPTT**

Sentrifugasi merupakan proses memanfaatkan gaya sentrifugal untuk memisahkan komponen larutan dengan menggunakan *sentrifuge*. Sentrifugasi sampel darah dilakukan untuk mendapatkan plasma rendah trombosit yang merupakan salah satu syarat penting untuk pemeriksaan koagulasi darah, termasuk juga pemeriksaan aPTT (Priyani ERT, 2016).

Sentrifugasi menjadi salah satu proses pra analitik yang mempengaruhi hasil pemeriksaan aPTT (Adiyanti SS, 2014), pengaruh dari sentrifugasi yang tidak sesuai adalah meningkatnya jumlah trombosit, sehingga faktor trombosit (Pf3) yang terdapat pada trombosit akan mempercepat pembentukan fibrin (Pratiwi DT, 2016).



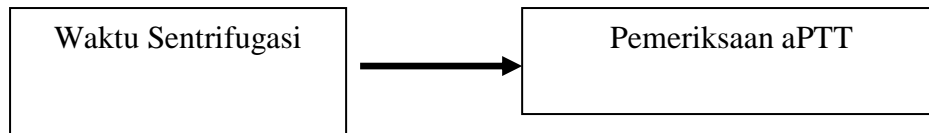
## 2.2. Kerangka Teori



Skema 1. Kerangka teori



### 2.3. Kerangka Konsep



Skema 2. Kerangka konsep

### 2.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan antara variasi waktu sentrifugasi terhadap nilai aPTT.

